

Universitat de Lleida
Facultat d'Infermeria
i Fisioteràpia

¿La hipertensión arterial en adultos de mediana edad es un factor de riesgo para desarrollar Alzheimer?

Revisión sistematizada de la literatura

Autora: Noelia Ferrer Pardo

Tutorizado por: Mariona Rocaspana Garcia

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Grado de Enfermería

Trabajo Final de Grado

Curso 2018/2019

Lleida, 20 de Mayo de 2019

Índice

Índice de tablas.....	4
Índice de figuras	5
Lista de abreviaturas	6
Resumen y palabras clave	7
1.Introducción	10
2. Marco teórico	11
2.1. Definición de demencia	11
2.2. Epidemiología de la demencia	12
2.3. Enfermedad de Alzheimer	12
2.4. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer	14
2.4.1. Factores de riesgo propios del individuo	15
2.4.2. Factores de riesgo ambientales	16
2.4.3. Factores de riesgo cardiovasculares	17
2.5. Hipertensión arterial.....	18
2.5.1. Tratamiento antihipertensivo	19
2.5.2. Prevalencia HTA	21
2.5.3. La hipertensión arterial y la enfermedad de Alzheimer	21
3. Justificación del trabajo	23
4. Objetivos del trabajo	24
4.1. Objetivo principal.....	24
4.2. Objetivos específicos	24
5. Metodología	25
5.1. Diseño del estudio	25
5.2. Criterios de selección	26
5.2.1. Criterios de inclusión.....	26

5.2.2. Criterios de exclusión	26
5.3. Estrategia de búsqueda	27
5.3.1. PubMed	27
5.3.2. Scopus	28
5.3.3. CINAHL.....	29
6. Resultados	32
6.1. Resultados de búsqueda.....	32
6.2. Valoración crítica de las evidencias seleccionadas.....	34
6.3. Características de los estudios incluidos en la revisión	36
6.4. Resultados de los estudios incluidos en la revisión	42
7. Discusión.....	44
8. Limitaciones de los estudios.....	46
9. Conclusiones	47
10. Implicaciones sanitarias.....	48
11. Bibliografía.....	49

Índice de tablas

Tabla 1: Clasificación de la presión arterial en adultos.....	18
Tabla 2: Operadores Booleanos.....	28
Tabla 3: Estrategia de búsqueda.....	30
Tabla 4: Evaluación de la calidad metodológica según la escala CASPe.....	35
Tabla 5: Análisis de los artículos incluidos en la revisión sistematizada.....	36

Índice de figuras

Figura 1: Diagrama de flujos: Proceso de selección de los artículos.....	33
--	----

Lista de abreviaturas

ACV: Accidente cerebrovascular	IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina	IMC: Índice de masa corporal
AS: Analítica sanguínea	RM: Resonancia magnética
AP: Atención primaria	MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial
BRA: Bloqueantes de los receptores de la angiotensina	MeSH: Medical Subject Headings
DCL: Deterioro cognitivo leve	NMDA: Antagonista del receptor de glutamatérgicos
DM: Diabetes mellitus	OMS: Organización mundial de la salud
DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales	PAPPS: Programa de actividades preventivas y promoción de la salud en personas adultas
DV: Demencia vascular	PET: tomografía por emisión de positrones
EA: Enfermedad de Alzheimer	PP: Presión de pulso
ECV: Enfermedad cardiovascular	SRA: Sistema renina angiotensina
FR: Factores de riesgo	TA: Tensión arterial
FRCV: Factores de riesgo cardiovasculares	TAD: Tensión arterial diastólica
FSC: Flujo sanguíneo cerebral	TAS: Tensión arterial sistólica
HTA: Hipertensión arterial	TAM: Tensión arterial media

Resumen y palabras clave

Título: ¿La hipertensión arterial en adultos de mediana edad es un factor de riesgo para desarrollar Alzheimer? Revisión sistematizada de la literatura

Introducción: La incidencia de la Enfermedad de Alzheimer (EA) está creciendo en los últimos años debido al envejecimiento de la población. La evidencia sostiene que los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) pueden favorecer su aparición, por lo que es necesario el estudio de la hipertensión arterial (HTA), que es el FRCV más prevalente, para valorar si es posible prevenir la EA a través de su control.

Objetivo: Conocer si la HTA en adultos de mediana edad (45-64 años) es un factor de riesgo (FR) para desarrollar EA en la edad avanzada.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica avanzada en las bases de datos científicas PubMed, CINAHL y Scopus utilizando palabras clave en relación al objetivo planteado. A través de criterios de selección se eligieron los estudios incluidos en la revisión. La calidad metodológica de los estudios se valoró con la escala CASPe.

Resultados: Se incluyeron 7 estudios de cohorte prospectivos de la población que realizaban un seguimiento durante 20 ± 17 años en centros de atención primaria (AP) a adultos con una edad media de 52,5 años. En estos estudios se estudió la relación de los valores de HTA y el tratamiento antihipertensivo de los participantes y su relación con el deterioro cognitivo y la futura aparición de EA. Varios estudios observaron en participantes hipertensos un aumento anormal de deposición de β -amiloide así como mayor daño cerebrovascular, siendo aún mayor en hipertensos no controlados.

Conclusiones: La HTA en adultos de mediana edad supone un FR para desarrollar EA debido a un aumento de la deposición de proteína β -amiloide y ovillos neurofibrilares en los vasos sanguíneos cerebrales que producen hipoperfusión cerebral, deterioran la función glial y potencian el alelo ApoE 4. Por lo tanto, un buen control farmacológico de la HTA puede evitar ciertos casos de EA.

Palabras clave: hipertensión; mediana edad; enfermedad de Alzheimer; antihipertensivos.

Resum i paraules Claus

Títol: La hipertensió arterial en adults de mitjana edat és un factor de risc per desenvolupar Alzheimer? Revisió sistematitzada de la literatura.

Introducció: La incidència de la malaltia d'Alzheimer (EA) està creixent en els últims anys a causa de l'envelliment de la població. L'evidència sosté que els factors de risc cardiovascular (FRCV) poden afavorir la seva aparició, per la qual cosa és necessari l'estudi de la HTA, que és el FRCV més prevalent, per valorar si és possible prevenir l'EA a través del seu control.

Objectiu: Conèixer si la hipertensió arterial (HTA) en adults de mitjana edat (45-64 anys) és un factor de risc per desenvolupar malaltia d'Alzheimer.

Metodologia: Es va realitzar una recerca bibliogràfica avançada en les bases de dades científiques PubMed, CINAHL i Scopus utilitzant paraules clau en relació a l'objectiu plantejat. A través de criteris de selecció es van triar els estudis inclosos en la revisió. La qualitat metodològica dels estudis es va valorar amb l'escala CASPe.

Resultats: Es van incloure 7 estudis de cohort prospectius de la població que realitzaven un seguiment durant 20 ± 17 anys des de centres d'atenció primària a adults amb una edat mitjana de 52,5 anys. En aquests estudis es va estudiar la relació dels valors d'HTA, el tractament antihipertensiu dels participants i la seva relació amb el deteriorament cognitiu i l'aparició d'EA. Diversos estudis van observar en participants hipertensos un augment anormal de deposició de β -amiloide, així com un major dany vascular cerebral, el qual era encara més gran en hipertensos no controlats.

Conclusions: La HTA en adults de mitjana edat suposa un factor de risc per desenvolupar EA causat per un augment de la deposició de proteïna β -amiloide i cabdells neurofibril·lars en els vasos sanguinis cerebrals que produeixen hipoperfusió cerebral, deteriorant la funció glial i potenciant l'al·lel ApoE 4. Per tant, un bon control farmacològic de la HTA pot evitar alguns casos específics d'EA.

Paraules clau: Hipertensió; mitjana edat; malaltia d'Alzheimer; antihipertensius.

Abstract

Title: Is high blood pressure in middle-aged adults a risk factor for developing Alzheimer's disease? Systematized review.

Introduction: The incidence of Alzheimer's disease (AD) is growing in recent years due to the increased life expectancy. The evidence supports that cardiovascular risk factors (CVRF) may induce its appearance, so it is necessary to study high blood pressure (HBP), which is the most prevalent CVRF, to assess whether it is possible to prevent AD through its control.

Objective: To know whether HBP in middle-aged adults (45-64 years) is a risk factor for developing AD.

Methodology: An advanced bibliographic search was carried out in the scientific databases PubMed, CINAHL and Scopus using key words in relation to the proposed objective. The studies included in the review were chosen through selection criteria. The methodological quality of the studies was assessed using the CASPe scale.

Results: We included 7 population-based prospective cohort studies that monitored adults with an average age of 52.5 years at primary health care clinics for 20 ± 17 years. In these studies, the relationship between the values of HBP, the antihypertensive treatment of the participants and their relationship with cognitive deterioration, and the appearance of AD were studied. Several studies observed an unusual increase in β -amyloid deposition in hypertensive participants as well as greater cerebrovascular damage, being even greater in uncontrolled hypertensive patients.

Conclusions: HBP in middle-aged adults is a risk factor for developing AD due to an increase in the deposition of β -amyloid protein and neurofibrillary tangles in cerebral blood vessels that produce cerebral hypoperfusion, impair glial function and enhance the allele ApoE 4. Therefore, good pharmacological control of HBP can avoid certain cases of AD.

Keywords: high blood pressure; hypertension; middle aged; Alzheimer disease; antihypertensive agents; antihypertensive drugs.

1. Introducción

Las demencias en general y la EA se caracterizan por tener una pérdida de memoria progresiva y severa que afecta al lenguaje, a la memoria a largo y corto plazo y dificulta el desarrollo de actividades cotidianas que anteriormente se realizaban de forma natural. Por este motivo, las demencias y la EA tienen consecuencias devastadoras para quienes la padecen ya que disminuyen la calidad de vida de la persona paulatinamente, aumentan la mortalidad y morbilidad y, además, afectan a la salud psico-psíquica de los cuidadores pudiendo llegar a ocasionar claudicación familiar (1). Actualmente, la demencia afecta, a nivel mundial, a unos 50 millones de personas, de las cuales alrededor del 60% viven en países de ingresos bajos y medios (2). Cada año se registran cerca de 10 millones de nuevos casos calculando que entre un 5% y un 8% de la población general de 60 años o más sufre demencia en un determinado momento, por lo que es un gran problema de salud pública, económico, social y político que atrae cada vez más inversiones en la investigación (2).

Aunque la edad es el principal FR de cualquier tipo de demencia, la enfermedad no es una consecuencia inevitable del envejecimiento. Algunas investigaciones han revelado una relación entre la aparición de deterioro cognitivo y FR relacionados con el modo de vida, encontrando mayor relación entre la HTA para desarrollar demencia además de otros FRCV como la inactividad física, la obesidad, las dietas no saludables, el colesterol, el consumo de tabaco y/o alcohol y la diabetes. También existen otros FR de carácter psicosocial potencialmente modificables como la depresión, el bajo nivel educativo, el aislamiento social y la inactividad cognitiva (1).

Por el momento, no se ha demostrado la eficacia de ningún tratamiento que pueda curar la EA o reparar el daño cerebral por lo que los profesionales sanitarios deben tratar de evitar los FR que puedan llevar a desarrollar esta enfermedad (2).

2. Marco teórico

2.1. Definición de demencia

La demencia es un síndrome de naturaleza crónica o progresiva caracterizado por el deterioro de la función cognitiva más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal (2). Es decir, a diferencia de los cambios cognitivos asociados a la edad, como el enlentecimiento y el deterioro cognitivo leve (DCL) que se desempeñan sin tener consecuencias negativas en el funcionamiento de la vida diaria, la demencia sí conlleva dificultades para seguir con las rutinas y las actividades cotidianas de las personas que la sufren (3).

La demencia afecta a la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. El deterioro de la función cognitiva suele ir acompañado; y en ocasiones precedido, por el deterioro del control emocional, el comportamiento social o la motivación, siendo una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores en todo el mundo (4). En estados avanzados de la enfermedad, las personas afectadas sufren dependencia total funcional incluso en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, por lo que resulta abrumadora tanto para quienes la padecen como para sus cuidadores y familiares (4).

Existen diferentes tipos de demencias, siendo EA la más prevalente representando un 60-70% de los casos, seguida de la demencia vascular (DM) con un 10-20% de los casos, la demencia frontotemporal, la demencia por cuerpos de Lewy (agregados anormales de proteínas en el interior de las células nerviosas), EA de aparición temprana (debut antes de los 65 años de edad) y otras (2).

2.2. Epidemiología de la demencia

Según estimaciones de World Alzheimer Report 2015, 46.8 millones de personas en todo el mundo tienen demencia, y se espera que este número aumente a 74.7 millones para 2030 y 131.5 millones para 2050 (5). Esto es debido a que la población mundial está envejeciendo y la esperanza de vida aumenta cada vez más. En cuanto a la EA, en el año 2018, en España, había más de 800.000 personas diagnosticadas, existiendo en Cataluña más de 86.000 casos de esta dolencia (5).

2.3. Enfermedad de Alzheimer

La EA es el desorden neurodegenerativo crónico e irreversible más común. Aumenta su aparición en adultos desde los 65 años en adelante caracterizado por un deterioro progresivo global del intelecto, la memoria, el aprendizaje, la orientación, el lenguaje, la comprensión y la capacidad de juicio que dificulta la planificación de tareas o la resolución de problemas (6). Este deterioro comienza en las primeras etapas con pérdidas de memoria a corto plazo, la capacidad de realizar actividades rutinarias disminuyen, aparecen dificultades con el lenguaje al expresarse y, a medida que la EA se propaga a través de la corteza cerebral, el juicio disminuye, surgiendo cambios en la personalidad y el comportamiento, tales como la deambulación y la agitación, etc. Finalmente, en las fases más avanzadas de la enfermedad, la autonomía de las personas desaparece y estas necesitan cuidados permanentes (6).

Está comprobado que los pacientes con DCL tienen un riesgo incrementado de desarrollar EA en un periodo de tiempo de 4 a 8 años. Esta conversión se ha asociado con la presencia concomitante de síntomas psicológicos y conductuales como el deterioro de la memoria episódica, alteraciones de conducta y del afecto y síntomas psicóticos, independientemente de la presencia del alelo ApoE 4 (3). En el momento en el que la persona progresa de un DCL a EA se observa una atrofia significativa en el lóbulo temporal medial encargado de la codificación y recuerdo de eventos recientes (3). Otra característica de la transición es que las personas con DCL son conscientes de que tienen deficiencias cognitivas, mientras que las personas con EA no las reconocen (3).

Hasta el momento, se puede diagnosticar la EA preclínica mediante el estudio de los biomarcadores de proteínas β -amiloide y tau. Además, en las pruebas de neuroimagen realizadas a personas afectadas por EA se observa la presencia de una disminución de tejido cerebral, así como una atrofia en el hipocampo acelerada debido a la aparición de placas de proteína β -amiloide, que se acumulan extracelularmente en forma de fibrillas densamente compactas, y ovillos neurofibrilares de proteína tau que se acumulan intracelularmente en forma de filamentos muy compactos (7).

Asociado a estos cambios, aumentan los niveles de inflamación, el estrés oxidativo, pérdida de sinapsis y degeneración neuronal por la muerte de células nerviosas. Además, otra causa importante del daño cerebral en la EA es la isquemia, que puede ser causada por la angiopatía amiloide cerebral (formada por los depósitos de amiloide en los vasos sanguíneos), aterosclerosis cerebral y enfermedad de los vasos pequeños. Los cambios cerebrales subyacentes de la EA probablemente se desarrollen durante un período de al menos 20-30 años antes de la aparición de los síntomas, con los primeros signos alrededor de la base del cerebro en la quinta década de la vida, además de las placas y ovillos que luego se extienden hasta las regiones corticales (2).

El tratamiento actual de la EA se basa en dos tipos de fármacos que se usan para mejorar el deterioro de la función cognitiva y funcional además de estabilizar algún síntoma conductual como la agitación, apatía o psicosis, aunque no pueden detener la progresión de la enfermedad. Los mecanismos de acción de los fármacos son los siguientes (8):

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa: aumentan la disponibilidad de acetilcolina del cerebro. Ejemplos: donepezilo, galantamina y rivastigmina.
- Antagonistas del receptor de glutamatérgicos: son bloqueantes del receptor N-metil D-aspartato (NMDA) no competitivo. Actúa sobre la vía del glutamato implicada en los procesos de aprendizaje y memoria (neurotransmisión glutamatérgica en el hipocampo) y en la neurodegeneración. Ejemplo: memantina.

En ocasiones, según la sintomatología de los pacientes en estados avanzados de la enfermedad, hacen falta fármacos asociados que ayuden a reducir los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia como la ansiedad, la depresión, la psicosis, la agresividad, la hiperactividad, la agitación, la alteración del sueño, entre otros. Por lo tanto, en caso de que sea necesario, junto al tratamiento específico de la EA, se pueden pautar antidepresivos, benzodiacepinas, neurolépticos como el haloperidol, antiepilépticos e hipnóticos según el cuadro que presente el paciente para mejorar su bienestar (9).

A pesar del gran esfuerzo realizado por los investigadores para obtener un tratamiento efectivo que frene la degeneración cognitiva, la falta de resultados prometedores en ensayos clínicos (10–12) ha dirigido la atención a intentar identificar medidas preventivas que retrasen la incidencia de la EA y su progresión (13). La HTA, que es el FRCV más prevalente en todo el mundo, es un factor modificable e importante para el desarrollo de enfermedades cerebrovasculares como: el accidente cerebrovascular (ACV), las lesiones de la sustancia blanca isquémicas, el infartos silencioso, entre otras (14). Pero, además, también existe una fuerte evidencia sobre la influencia de la HTA en la mediana edad y su relación con el deterioro de la función cognitiva (14).

2.4. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer

En el complejo proceso que lleva a una persona de la salud a la enfermedad intervienen números determinantes denominados FR (15). Un FR es una característica, condición o comportamiento que aumenta la probabilidad de contraer una enfermedad o sufrir una lesión (15). La incidencia de la EA depende de factores propios del individuo, factores ambientales y FRCV (16).

2.4.1. Factores de riesgo propios del individuo

Los FR propios del individuo son los establecidos por un componente genético que no se puede modificar como el sexo, la edad o la raza de cada individuo así como la herencia de enfermedades genéticas (16). Los FR propios de la EA son los siguientes:

2.4.1.1. Edad y sexo

La edad es un FR no modificable para la demencia ya que la prevalencia e incidencia de la enfermedad aumenta de forma exponencial con el envejecimiento poblacional (16). En cuanto al sexo, las mujeres tienen una expectativa de vida superior a la de los hombres, lo que conlleva a una mayor comorbilidad y mayor deterioro de su salud, siendo las más afectadas por EA (16).

2.4.1.2. Historia familiar y etnia

La historia familiar supone el segundo FR más importante en la EA, viéndose que el 40% de los individuos afectados presentan antecedentes familiares de EA (19). Además, los estudios epidemiológicos (17,18) señalan que el riesgo de padecer EA en un individuo con un familiar de primer grado es de dos a tres veces superior al de la población en general.

En cuanto al morfotipo racial o etnia de cada individuo, tienen relación con la prevalencia de la EA debido a los genes que codifican a la lipoproteína ApoE 4 (16). Esta lipoproteína se encarga de transportar el colesterol en el organismo y, la misma, tiene tres isoformas: ApoE 2, ApoE 3 y ApoE 4. La presencia de un alelo de la isoforma ApoE4 condiciona un riesgo para padecer EA de 3 a 8 veces mayor que aquellos que no lo presentan, mientras que la presencia del alelo ApoE 2 parece ser un factor protector (16). La presencia de este alelo varía según la genética de los diferentes morfotipos raciales, aunque, en este aspecto también se debe tener en cuenta que el origen étnico está influenciado por estilos de vida diferentes (20).

2.4.2. Factores de riesgo ambientales

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta el 24% de la carga de morbilidad mundial se debe a la exposición de factores ambientales evitables (21). Esto se debe a que los factores ambientales interactúan con los factores genéticos y actúan como factores de susceptibilidad o precipitantes (22). Los mayores FR ambientales de la EA son los siguientes:

2.4.2.1. Estado nutricional y dieta

La relación entre el estado nutricional y el deterioro cognitivo es recíproca. Algunos estudios (23,24) realizados en personas de edad avanzada muestran que los sujetos con demencia tienen un peor estado nutricional que personas de la misma edad pero con un DCL o normal. En estudios prospectivos (24,25) realizados en pacientes institucionalizados con EA se ha podido asociar la pérdida de peso con una mayor velocidad en el deterioro cognitivo. La reciprocidad de esta relación se pone de manifiesto en otros estudios realizados entre pacientes con EA que confirman que el grado de malnutrición se relaciona con el aumento de los trastornos conductuales y empeora a medida que lo hacen las capacidades cognitivas y funcionales (26). Desde esta perspectiva, la relación entre envejecimiento y deterioro cognitivo no parece ser sólo una causa de fenómenos patógenos, sino que también se propone la existencia de una falta de mecanismos protectores, como la dieta y el buen estado nutricional (26). Por este motivo, se recomienda seguir una dieta mediterránea para prevenir demencia evitando la desnutrición, mediante un alto consumo de frutas, verduras, legumbres y cereales, pescado de forma regular y consumo moderado de carnes y productos lácteos (27). Estos beneficios se han confirmado en estudios (28,29) que asocian un consumo de esta dieta con una mejor función cognitiva.

2.4.2.2. Nivel educativo y social

Un elevado nivel educativo y tener una ocupación que suponga desafíos intelectuales durante el transcurso de la vida son un factor protector para la aparición de los síntomas de demencia, ya que las personas con mayor grado de educación y mentalmente activas, crean una mayor neuroplasticidad para enfrentar los problemas de memoria en el estadio temprano de la enfermedad (30). Los países de mayores ingresos tienen niveles más altos de escolaridad, mientras que los de bajos ingresos, además de que sus niveles de escolaridad son inferiores, muestran mayor iniquidad ya que las poblaciones minoritarias tienen menor acceso a la educación y al desarrollo pleno del individuo (30).

2.4.3. Factores de riesgo cardiovasculares

Un FRCV es una característica biológica, un hábito o un estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer una ECV en aquellos individuos que lo presentan, y permite reconocer al grupo poblacional expuesto a sufrirla. Precisamente, al tratarse de una probabilidad, la ausencia de estos determinantes no excluye la posibilidad de desarrollar una ECV en el futuro, y la presencia de ellos tampoco implica necesariamente su aparición (31). Estos factores se dividen en no modificables y modificables como se muestra a continuación:

- FRCV no modificables: son aquellos que forman parte del individuo y no se pueden revertir de ninguna manera. Los FRCV no modificables son los siguientes: edad, sexo, factores genéticos e historia familiar (32).
- FRCV modificables: sobre los FR modificables se puede actuar de forma preventiva e incluso tratarlos una vez se han instaurado para disminuir el daño que pueden causar. Los FRCV modificables son los siguientes: HTA, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM), sobrepeso y obesidad, frecuentemente unida al sedentarismo (32). Además, cabe destacar que la HTA es el FRCV más prevalente de todos y, por lo tanto, supone un mayor interés en el estudio de los FR para la EA (33).

2.5. Hipertensión arterial

La tensión arterial (TA) es la fuerza que ejerce la sangre al circular contra las paredes de las arterias (34). Como se muestra en la *Tabla 1*, una TA normal debe mantener sus valores entre 120-129 mmHg la tensión arterial sistólica (TAS) y entre 80-84 mmHg la tensión arterial diastólica (TAD) (34). Por lo tanto, la HTA se define como la elevación persistente de las cifras de TAS por encima de 140 mmHg y de la TAD por encima de 90 mmHg en personas mayores de 18 años (34).

Tabla 1. Clasificación de la TA en personas adultas.

Categoría de la HTA	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal-alta	130-139	85-89
HTA grado 1	140-159	90-99
HTA grado 2	160-179	100-109
HTA grado 3	>180	>110
HTA sistólica aislada	>140	<90

Fuente: elaboración propia (34).

Cada año, las ECV son las responsables de, aproximadamente, casi un tercio de las defunciones a nivel mundial. Entre ellas, las complicaciones de la HTA, causan anualmente 9.4 millones de muertes (35). Es decir, la HTA se asocia con un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad vascular, por lo que disminuyendo la TA de los pacientes, se reduce la tasa de mortalidad y riesgo de ACV (36).

En España, hay una alta prevalencia de HTA, siendo el grado de conocimiento y control de la misma bajos (36). Además, la prevalencia creciente de la HTA se atribuye al aumento de la población, a su envejecimiento y a FR relacionados con la calidad de vida como la dieta insana, el consumo de alcohol, el tabaquismo, el sedentarismo, el sobrepeso, la obesidad o la continua exposición al estrés (37).

La detección de la HTA depende de la medida de la TA. En Cataluña, el Programa de actividades preventivas y promoción de la salud en personas adultas (PAPPS), recomienda la toma de la TA cada dos años en personas mayores de 40 años siempre

que no haya otros FR asociados, con el fin de prevenir y tratar, cuanto antes, la HTA y evitar así posibles complicaciones (36).

2.5.1. Tratamiento antihipertensivo

El tratamiento de la HTA se compone tanto de medidas farmacológicas como de no farmacológicas, tal y como se muestra a continuación.

- Tratamiento no farmacológico

Las medidas no farmacológicas se basan principalmente en modificar estilos de vida con el objetivo de prevenir o reducir la HTA de grado 1 y evitar la instauración de tratamiento farmacológico (38). Estas medidas también pueden reducir la TA en hipertensos que están siguiendo un tratamiento farmacológico, de manera que reduce el número y la dosis de antihipertensivos además de controlar FRCV (38). Algunos puntos clave del tratamiento no farmacológico son restringir la ingesta de sodio a unos 6 g de sal al día, seguir una dieta mediterránea (basada en el consumo de frutas, verduras, legumbres, pescado y aceite de oliva como grasa esencial) y rica en potasio (39). Se recomienda también mantenerse en un peso corporal con un IMC menor o igual a 25, realizar ejercicio físico regular (15-30 minutos diarios), intentar realizar un consumo moderado de alcohol y eliminar hábitos tabáquicos (39).

- Tratamiento farmacológico

El beneficio del tratamiento farmacológico de la HTA en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular está establecido a través de múltiples ensayos clínicos (40–42). Se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico en pacientes con HTA de grado 2 y 3, ancianos mayores de 80 años sin fragilidad y pacientes en estadio 1 con riesgo coronario, diabetes, ECV o lesiones en órganos diana (43). Los grupos de fármacos utilizados para el tratamiento de la HTA son los siguientes (44):

- Diuréticos: estos fármacos actúan aumentando la excreción de sodio, potasio y cloro a través de la orina por mecanismos diversos según su composición química. Sus subgrupos los componen las tiazidas, los diuréticos del asa de Henle y los ahorradores de potasio. Ejemplos: clorotiazida, indapamida, etc.
- Betabloqueantes: producen un bloqueo competitivo y reversible del sistema adrenérgico en el corazón, bronquios, sistema vascular periférico, páncreas e hígado. Su acción antihipertensiva se debe a que reducen la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio, el gasto cardíaco total, el tono simpático y la secreción de renina, e incrementan la síntesis de prostaglandina E2 y del óxido nítrico. Ejemplos: atenolol, bisoprolol, labetalol, propranolol, etc.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): su mecanismo de acción es debido a la inhibición de la formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I reduciendo los niveles plasmáticos de angiotensina II, un vasoconstrictor vascular. A su vez, se produce una disminución de la secreción de vasopresina y aldosterona producidas por la angiotensina II, y se impide la degradación de cininas que son potentes vasodilatadoras que aumentan la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras y óxido nítrico. Ejemplos: benazepril, captopril, enalapril, etc.
- Antagonistas del calcio: El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la inhibición de los canales del calcio, dependientes del potencial de membrana, y en el consecuente bloqueo de la entrada de calcio al interior de la célula. El descenso de la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriolares condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de PA. Ejemplos: amlodipino, nifedipino, verapamilo, etc.
- Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II): producen un bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante el antagonismo del receptor AT1 de la angiotensina II disminuyendo las resistencias vasculares periféricas y reduciendo el gasto cardíaco. Ejemplos: losartán, candesartán, valsartán, telmisartán, etc.

Debido a la gran variedad y tipos de fármacos antihipertensivos, el plan de tratamiento para cada paciente debe realizarse de forma individualizada y sin dejar de mantener las medidas no farmacológicas (43).

2.5.2. Prevalencia HTA

La prevalencia global de la HTA es de un 20-30% en la población mayor de 18 años y ha continuado su ascenso con los modelos alimentarios inadecuados, la disminución de la actividad física y otros aspectos conductuales interrelacionados con hábitos tóxicos como el estrés, malos estilos de vida, mal seguimiento de enfermedades cardiovasculares, cerebrales o renales, entre otros (45).

En España afecta aproximadamente al 35% de la población adulta (18-39 años), llegando al 40% en personas de mediana edad (40-59 años) y al 68% en los mayores de 60 años, y además, se prevé que, en los próximos años esta prevalencia siga aumentando (33). La Sociedad Española de Hipertensión denomina la HTA como la “epidemia silenciosa del siglo XXI” y cifra en casi 14 millones de personas de afectados en España, aunque el 14% de los pacientes hipertensos no estén diagnosticados y por lo tanto no sigan un control adecuado de su TA (33).

2.5.3. La hipertensión arterial y la enfermedad de Alzheimer

Los FR para desarrollar ECV también lo son para el deterioro cognitivo y la EA. Un estudio prospectivo longitudinal (46) realizado en el año 2002 en las poblaciones de Kuopio y Joensuu, en Finlandia, con el proyecto Karelia del Norte y el estudio FINMONICA, examinó a 2293 personas con una edad media de 50,4 años (rango de edad: 40-64 años). Veintiún años después, examinaron de nuevo a 1449 participantes, es decir, el 72,5% de la muestra original que presentaban una media de edad de 71,3 años (rango de edad: 65-80 años). Su objetivo era examinar la relación con la HTA en la mediana edad y la concentración del colesterol en sangre con la EA en la edad anciana obteniendo como resultados que un aumento de la TAS y la concentración de colesterol en sangre, así como la asociación de estos riesgos en la mediana edad, aumentó el riesgo de desarrollar EA en la edad anciana (46).

Los participantes que al final del seguimiento desarrollaron EA, fueron significativamente mayores, tenían un menor nivel de educación, y en la mediana edad, habían tenido un mayor IMC, una elevada TAS y niveles de colesterol en suero superiores a los recomendados, a diferencia de los participantes sin demencia. En cambio, no se observó ninguna diferencia significativa entre los valores elevados de TAD en la mediana edad para desarrollar EA (46).

Algunos estudios de autopsia (47–49) han comparado cerebros de sujetos con patología cognitiva pero normotensos con cerebros de sujetos con una historia de HTA no controlada, en los cuales, se observan mayores niveles de placas de beta amiloide, ovillos neurofibrilares tau y mayor atrofia. Es decir, la presencia de patología cerebrovascular vinculada fuertemente a la HTA se ha asociado con una mayor deposición de beta amiloide y ovillos neurofibrilares, así como la disminución del metabolismo de la glucosa en las regiones específicas del cerebro afectadas por EA (50).

Además, se cree que la HTA interrumpe el acoplamiento coordinado entre las neuronas, la glía y el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en la microvasculatura, mientras que la hipoxia y la remodelación vascular debida a la HTA desencadenan una inflamación que daña los vasos sanguíneos cerebrales, deteriora la barrera hematoencefálica y la función glial (50). Este estado inflamatorio es el que contribuye a la deposición de amiloide y la formación de ovillos neurofibrilares (50).

La asociación entre el tratamiento antihipertensivo y el riesgo de EA es más complicada de determinar, por lo que se han realizado diversos estudios y metaanálisis (51–53), los cuales han obtenido que, el tratamiento antihipertensivo, al controlar y disminuir los valores de HTA, es un factor protector ante el desarrollo de deterioro cognitivo y EA. Además, cuanto más larga es la duración del tratamiento, mayor es el efecto preventivo, siendo también más eficaz en personas que han sido medicadas desde edades tempranas a diferencia de las medicadas desde una edad más tardía (54).

3. Justificación del trabajo

En los últimos años, los estudios de autopsia y neuroimagen han revelado que la mayoría de los casos de EA involucran lesiones cerebrales, tanto de etiología vascular cerebral (como macroinfartos, microinfartos, lesiones de la materia blanca, infartos lacunares, etc.) como de etiología degenerativa (como placas neuríticas y ovillos neurofibrilares), especialmente entre personas mayores de 75 años (51). Esta evidencia cada vez mayor indica que la EA y las ECV pueden compartir FRCV comunes, como la HTA, el tabaquismo, el colesterol alto y la DM (51). La función cognitiva en dominios específicos, como la memoria episódica y la velocidad perceptiva, se deterioran naturalmente con la edad, pero la exposición a FRCV y ECV podrían acelerar el ritmo del daño cognitivo hasta desarrollar la EA entre los individuos con una carga cardiovascular alta en comparación con aquellos con una carga cardiovascular baja (55).

Por este motivo, y debido al hecho de que la HTA es el FRCV más prevalente, esta búsqueda sistematizada se centra en observar y analizar la literatura científica existente sobre la relación entre la HTA en personas jóvenes de mediana edad, entre 40 y 65 años, y su posible desarrollo de EA en la vejez.

En caso de que esta relación resultara ser positiva, significaría que se podrían prevenir algunos casos de aparición de EA mediante el abordaje de profesionales de la salud de enfermería desde AP, llevando a cabo un buen control de la HTA. De esta manera, se mejoraría la calidad de vida de la sociedad, se disminuiría la incidencia de esta enfermedad y, a su vez, se reduciría el gasto económico que supone la EA para las instituciones públicas y privadas.

4. Objetivos del trabajo

4.1. Objetivo principal

- Conocer si la HTA en la mediana edad (45-64 años) es un FR para desarrollar EA en la edad avanzada.

4.2. Objetivos específicos

- Conocer si los fármacos antihipertensivos intervienen en el desarrollo de la EA.
- Conocer si un control adecuado de la HTA, disminuyendo los valores de TA por debajo de 140/90 mmHg, puede prevenir la EA.

A través de los objetivos planteados para este trabajo, se ha desarrollado la pregunta PICO, una herramienta muy utilizada en la Enfermería Basada en la Evidencia. Consiste en formular una pregunta de investigación a la cual se dará respuesta en las conclusiones de esta revisión sistemática. Esta herramienta supone dividir la estructura de la pregunta clínica en 4 partes bien diferenciadas, que se recogen en el acrónimo PICO (P: paciente o población, I: intervención o exposición, C: comparación y R: resultados) (56).

Por lo tanto, la pregunta PICO de esta revisión sistematizada es la siguiente: *¿La población de mediana edad que presenta HTA (valores de TA mayores a 140/90 mmHg), tienen mayor riesgo de desarrollar EA en la edad avanzada?*

5. Metodología

5.1. Diseño del estudio

Debido al hecho de que el objetivo principal de este trabajo es determinar si la HTA en adultos de mediana edad puede aumentar el riesgo de desarrollar EA en la vejez, se considera necesario que el diseño de este estudio sea una revisión sistematizada. A través de la revisión sistematizada se podrán analizar los resultados de diferentes estudios llevados a cabo previamente sobre este tema.

La revisión sistematizada consiste en realizar una búsqueda avanzada de un conjunto de estudios sobre un tema determinado y, resumir, de manera objetiva y sistemática, los resultados obtenidos, utilizando una metodología explícita y precisa con el objetivo de determinar la mejor evidencia en el campo de búsqueda (57).

Para llevar a cabo una revisión sistematizada se deben de seguir unos pasos establecidos. En primer lugar, se tiene que formular la pregunta de investigación, después desarrollar unos criterios de inclusión y exclusión, llevar a cabo una búsqueda avanzada de estudios en la literatura científica, revisar los estudios para valorar su inclusión, interpretar los resultados obtenidos en estos estudios y extraer las correspondientes conclusiones (57).

La búsqueda avanzada se realiza a través de palabras clave, operadores booleanos y límites que permitan seleccionar los artículos más característicos. Las palabras clave se obtendrán a partir de la pregunta PICO, planteada anteriormente, como objetivo principal del trabajo según la terminología específica y MESH de cada base de datos.

Además, se debe aclarar que la revisión sistematizada se va a llevar a cabo, única y exclusivamente, a través de estudios obtenidos en esta búsqueda bibliográfica, a diferencia del marco teórico del trabajo, en el que para desarrollarlo se ha utilizado evidencia externa a esta búsqueda incluyendo guías clínicas, protocolos y otros documentos de carácter científico.

5.2. Criterios de selección

Para realizar este trabajo se deben establecer una serie de criterios de inclusión y exclusión que acoten la búsqueda bibliográfica y permitan obtener unos resultados de óptima calidad. Los criterios para esta revisión son los siguientes:

5.2.1. Criterios de inclusión

- Se aceptarán únicamente estudios de cohorte prospectivos de la población.
- Artículos publicados en los idiomas castellano y/o inglés.
- Artículos publicados desde los últimos 10 años (2009-2019).
- Los participantes de los estudios deberán ser adultos sanos o hipertensos de una edad comprendida entre 45 y 65 años en el momento en el que se adhieran a un estudio sobre TA o HTA en la mediana edad y/o fármacos antihipertensivos, y su correspondiente relación con la EA. A excepción de, estudios que realicen un seguimiento de adultos con ECV, y su relación con la EA.
- Se aceptarán todo tipo de resultados de los estudios para poder contrastar diferentes puntos de vista.

5.2.2. Criterios de exclusión

- Se excluirán los artículos que no sean estudios de cohorte prospectivos de la población.
- Artículos que estén escritos en un lenguaje diferente al castellano o inglés.
- Artículos publicados anteriormente al año 2009.
- No se aceptarán estudios en los que no se mida la TA de los participantes de forma longitudinal.
- No se aceptarán estudios con animales.

5.3. Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda bibliográfica de los artículos revisados en este trabajo, se ha llevado a cabo una estrategia de búsqueda exhaustiva de la evidencia científica a nivel mundial referente a este tema mediante diversas bases de datos reconocidas en el ámbito de la salud. Para obtener estos estudios se han utilizado las bases de datos científicas PubMed, Scopus y CINAHL.

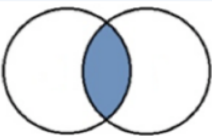
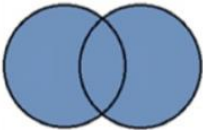
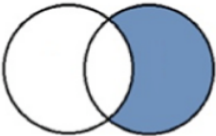
5.3.1. PubMed

La base de datos PubMed es un sistema de búsqueda creado por el National Library of Medicine (NLM) de Estados Unidos que permite acceso a otras bases de datos como MEDLINE. Estas bases de datos abarcan los ámbitos de la medicina, enfermería, odontología, veterinaria, salud pública y ciencias preclínicas (58).

Todas las citas de MEDLINE tienen asignados términos MESH (Medical Subject Heading), una herramienta lingüística de vocabulario controlado que permite realizar estrategias de búsqueda bibliográficas más concretas y de calidad, que permiten acotar las búsquedas realizadas obteniendo resultados más precisos (58). Los MESH utilizados en la estrategia de búsqueda de PubMed fueron los siguientes: “Middle Aged”, “Blood pressure”, “Hypertension”, “Aged” y “Alzheimer”. Además, tras esta primera búsqueda, se añadieron a la misma las palabras relacionadas o sinónimos de ese MESH (“Entry terms”) junto con el operador booleano “OR” y la coletilla [tiab] que significa que buscará la palabra en títulos y “abstract” (resúmenes) (58).

A parte de los términos MESH, PubMed contiene operadores booleanos. Estos son palabras que actúan de conectores entre diferentes MESH con tres criterios básicos: intersección, unión y exclusión (AND, OR y NOT) (58), como se muestra en la *Tabla 2*.

Tabla 2: Operadores Booleanos.

	AND	Recupera las referencias que incluyan ambos términos.
	OR	Recupera las citas que incluyan cualquiera de los dos términos o ambos a la vez.
	NOT	Recupera las referencias en las que aparezca sólo el primer término.

Fuente: elaboración propia (58).

5.3.2. Scopus

Scopus es la mayor base de datos bibliográfica de calidad con herramientas para el seguimiento, análisis y visualización de la investigación en todos los ámbitos científicos (ciencias sociales y humanidades, neurociencia, farmacología, biología, química, física, etc.), ocupando un 33% de cobertura las ciencias de la salud. Se creó en 2002 en colaboración con 30 instituciones internacionales y contiene un grupo de profesionales, el *Content Selection and Advisory Board (CSAB)* que revisa y verifica la calidad de las informaciones antes de publicarlas. Contiene 5 millones de publicaciones, incluyendo artículos de 105 países diferentes de todas las regiones geográficas en 40 idiomas distintos (59). También se puede realizar una búsqueda avanzada a través de operadores booleanos, palabras clave y especificando rangos de fechas de publicación, el tipo de documento (artículos, libros, capítulos, etc.) y tipo de acceso (abierto o restringido) que sea de interés. En la estrategia de búsqueda realizada para llevar a cabo la búsqueda avanzada en la base de datos Scopus, se utilizaron las palabras clave: “hypertension”, “high blood pressure”, “middle aged”, “Alzheimer Syndrome”, “Alzheimer Disease”, “Alzheimer Dementia”, “cognitive defect”, “antihypertensive agent”, “antihypertensive drug” y “antihypertensive treatment”. Estas palabras clave se usaron junto a los operadores booleanos AND y OR. Como límites se estableció un máximo de 10 años desde la fecha de publicación de los artículos, además de seleccionar todo tipo de acceso, todo tipo de documento y los idiomas castellano e inglés.

5.3.3. CINAHL

La base de datos Cinahl es otra herramienta en la investigación en enfermería y salud, proporcionando literatura de revistas científicas y publicaciones de la *National League of Nursing* y la *American Nurses Association*. Contiene material de enfermería, biomedicina, medicina alternativa y complementaria, y otras 17 disciplinas relacionadas con la salud. Contiene publicaciones exclusivamente en inglés, aunque dispone de más de 10.000 artículos en castellano. Se pueden realizar estrategias de búsqueda con MESH y operadores booleanos AND, OR y NOT, y ofrece diferentes tipos de límites para acotar la búsqueda. Estos límites incluyen la fecha de publicación del artículo, tipos de publicaciones y estudios (ensayos clínicos, metaanálisis, hoja de atención basada en la evidencia, cuestionarios, escalas, etc.), perfil de los autores (algún autor es enfermera o el primer autor es enfermera), lenguaje y otros (60).

La estrategia de búsqueda en Cinahl se estableció a través de las palabras clave: “middle aged”, “hypertension”, “high blood pressure”, “antihypertensive medications”, “antihypertensives” y “alzheimer's disease”, además de los operadores booleanos AND y OR. Como límites también se estableció un máximo de 10 años desde la fecha de publicación del artículo y el lenguaje de las publicaciones en castellano e inglés.

Las estrategias de búsqueda utilizadas en las diferentes bases de datos científicas se resumen en la *Tabla 3*.

Tabla 3: Estrategias de búsqueda.

Base de datos	Estrategias de búsqueda	Límites establecidos	Resultados obtenidos	Artículos seleccionados
PubMed	Búsqueda 1: ("Middle Aged"[Mesh]) AND ("Blood Pressure"[Mesh] OR "Diastolic Pressure"[tiab] OR "Pulse Pressure"[tiab] OR "Systolic Pressure*"[tiab]) AND ("Hypertension"[Mesh] OR "Hypertension*"[tiab] OR "High Blood Pressure*"[tiab]) AND ("Aged"[Mesh] OR "Elderly"[tiab] OR "Aged, 80 and over"[tiab]) AND ("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Senile Dementia"[tiab] OR "Alzheimer-Type Dementia (ATD)"[tiab] OR "Alzheimer Type Senile Dementia"[tiab] OR "Alzheimer Syndrome"[tiab] OR "Alzheimer Dementia*"[tiab] OR "Alzheimer Disease, Late Onset"[tiab] OR "Presenile Alzheimer Dementia"[tiab])	- 10 años - Idioma: castellano e inglés	17	9
	Búsqueda 2: ("Middle Aged"[Mesh]) AND ("Antihypertensive Agents"[Mesh] OR "Antihypertensives"[tiab] OR "Anti-Hypertensives"[tiab] or "Antihypertensive Drugs"[tiab] OR "Anti-Hypertensive Agents"[tiab] OR "Anti Hypertensive Agents"[tiab] OR "Anti-Hypertensive Drugs"[tiab] OR "Anti Hypertensive Drugs"[tiab]) AND ("Aged"[Mesh] OR "Elderly"[tiab] OR "Aged, 80 and over"[tiab]) AND ("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Senile	- 10 años - Idioma: castellano e inglés	18	5

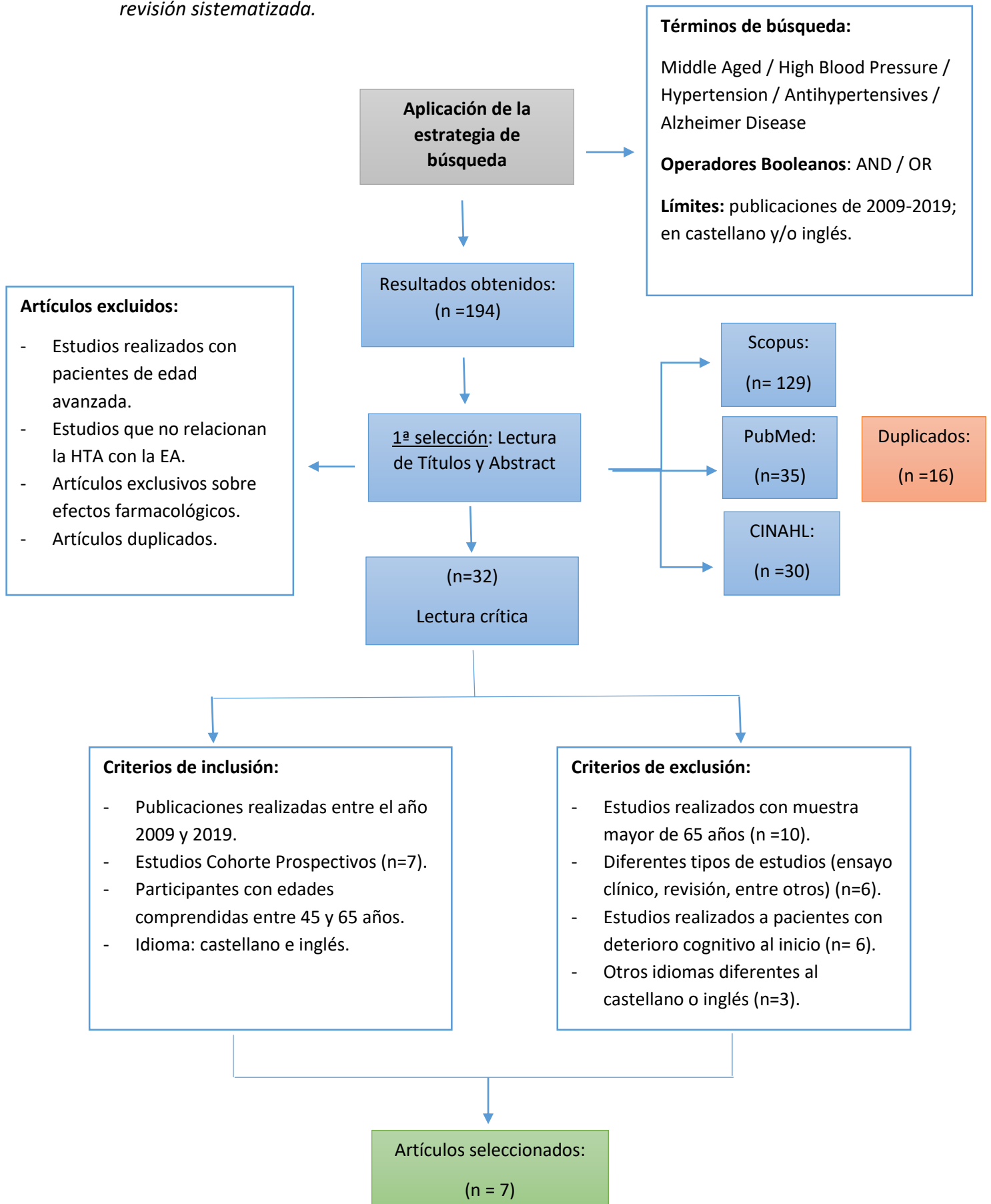
	Dementia"[tiab] OR "Alzheimer-Type Dementia (ATD)"[tiab] OR "Alzheimer Type Senile Dementia"[tiab] OR "Alzheimer Syndrome"[tiab] OR "Alzheimer Dementia*"[tiab] OR "Alzheimer Disease, Late Onset"[tiab] OR "Presenile Alzheimer Dementia"[tiab])			
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (hypertension) OR TITLE-ABS-KEY ("high blood pressure") AND TITLE-ABS-KEY ("middle aged") AND TITLE-ABS-KEY ("Alzheimer Syndrome") OR TITLE-ABS-KEY ("Alzheimer disease") OR TITLE-ABS-KEY ("Alzheimer dementia") OR TITLE-ABS-KEY ("cognitive defect") AND TITLE-ABS-KEY ("antihypertensive agent") OR TITLE-ABS-KEY ("antihypertensive drug") OR TITLE-ABS-KEY ("antihypertensive treatment")) AND PUBYEAR > 2008	<ul style="list-style-type: none"> - 10 años - Todo tipo de documento - Todo tipo de acceso - Idioma: castellano e inglés. 	129	16
CINAHL	(middle aged) AND (hypertension or high blood pressure) AND (antihypertensive medications or antihypertensives) AND (alzheimer's disease or dementia)	<ul style="list-style-type: none"> - 10 años - Idioma: castellano e inglés 	30	2

6. Resultados

6.1. Resultados de búsqueda

Las estrategias de búsqueda identificaron 194 referencias en las bases de datos PubMed (35), CINAHL (30) y Scopus (129). A partir de estas, se realizó una primera selección de artículos examinando los títulos y los resúmenes de cada uno de los resultados de las búsquedas en las bases de datos. Se rechazaron 162 artículos por no cumplir los criterios de inclusión y se observaron 16 artículos duplicados. Después de esta primera selección, se examinó el contenido de los 32 artículos mediante un análisis y lectura crítica y aplicando los criterios de selección establecidos anteriormente. Finalmente, tras este doble cribado, se escogieron 7 artículos para desarrollar este Trabajo de forma sistematizada y dar respuesta a los objetivos y pregunta de investigación planteados. El proceso de selección y cribado de los artículos incluidos en esta revisión se muestra en la *Figura 1*.

Figura 1: Diagrama de flujo. Proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión sistematizada.



6.2. Valoración crítica de las evidencias seleccionadas

Para que la revisión sistematizada sea de calidad, es necesario aplicar herramientas que analicen el valor de los artículos seleccionados mediante los cuales se va a desarrollar. Un formato para la evaluación crítica es la escala CASPe, elaborada por el grupo CASP (Critical Appraisal Skills Programme, o programa de habilidades en lectura crítica), que tiene como objetivo ayudar a realizar lecturas críticas de la evidencia científica. Con la lectura crítica se evalúa e interpreta la evidencia aportada por la bibliografía científica, considerando sistemáticamente los resultados que se presentan, su validez y su relevancia para el propio trabajo (61).

El lector crítico debe de cuestionarse tres preguntas sobre el estudio que quiere analizar: ¿Son válidos estos resultados?, ¿Cuáles son los resultados? Y ¿Son aplicables en tu medio?. Las primeras dos preguntas son “de eliminación”, de manera que si la respuesta es negativa, se desecha el artículo analizado. Sólo en caso de que la respuesta sea positiva se debe continuar con la tercera cuestión. Además, este programa consta de herramientas para evaluar los diferentes tipos de investigaciones que existen (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, casos y controles, cohortes, etc.) mediante otras preguntas más concretas (61). A continuación, se muestra el cuestionario CASPe que se ha realizado ante los estudios de cohorte incluidos en la revisión sistematizada (61):

Test CASPe para analizar la calidad de un estudio de cohorte:

- P1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?
- P2. ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?
- P3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?
- P4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?
- P5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?
- P6. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?
- P7. ¿Cuál es la precisión de los resultados?
- P8. ¿Te parecen creíbles los resultados?

P9. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?

P10. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?

P11. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?

En la *Tabla 4* se muestra el análisis realizado a los artículos incluidos en la revisión según la respuesta obtenida de cada pregunta del cuestionario CASPe para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo.

Tabla 4: Evaluación de la calidad metodológica según la escala CASPe.

Autores	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11
Joas (2012) (62)	+	+	+	+	+	P	P	+	+	+	+
Semplicini (2011) (63)	+	+	+	+	+	P	P	+	+	+	+
Mira (2017) (64)	+	+	+	+	+	P	P	+	+	+	+
Taylor (2013) (65)	+	+	+	+	+	P	P	+	+	+	+
Rodrigue (2012) (66)	+	+	+	+	+	P	P	+	+	+	+
Nilay (2012) (67)	+	+	+	+	+	P	P	+	+	+	+
Muller (2012) (68)	+	+	+	+	-	P	P	+	+	+	+

Signo (+): respuesta sí; Signo (+-): más o menos; Signo (-): respuesta no. P: Pregunta abierta.

En general, todos los estudios han obtenido una buena calificación en el test CASPe. La diferencia más importante, se ha observado en la pregunta 5 que valora si la duración del seguimiento ha sido la correcta. En comparación con algunos artículos en los que ha habido un seguimiento de 20-37 años, el estudio realizado por Semplicini (63) con un seguimiento de 10 años y el de Rodrigue (66) con un seguimiento de 8 años se han valorado con un (+-) debido a que la respuesta a si el seguimiento de los sujetos fue suficientemente largo y completo es “más o menos”, mientras que el estudio de Muller (68) se ha valorado con un (-) ya que en este artículo se realiza el seguimiento más corto, durante 4 años. Además, los estudios de Semplicini (63) y Muller (68) reclutaron participantes de estudios previos sin tener en cuenta la existencia de posibles sesgos, por lo que se han valorado con un (+-) en la pregunta 2 y pregunta 3.

6.3. Características de los estudios incluidos en la revisión

En la *Tabla 5* se detallan las características e información más relevante de cada estudio, de manera que sea más fácil observar y analizar óptimamente los resultados obtenidos en cada estudio.

Tabla 5: *Análisis de los artículos incluidos en la revisión sistematizada.*

Autor	Objetivos de cada estudio	Participantes	Criterios de inclusión y exclusión	Características del seguimiento	Resultados
Joas 2012 (62)	Examinar la evolución de la TA desde la mediana edad hasta la edad avanzada y su posible relación con la EA.	N= 1462 - Sexo: femenino - Media edad: 49 años. - País: Gotemburgo, Suecia. - Lugar: personas de la comunidad	CI: - Mujeres nacidas en: 1908, 1914, 1918, 1922 o 1930. CE: - Personas diagnosticadas de demencia en el examen clínico de 1992.	 - Seguimiento de 37 años (1968-2006) - Realización de: exámenes médicos y neuropsiquiátricos. - Cribado y diagnóstico de demencia con la herramienta: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM).	Se observó: - Las mujeres que no fueron medicadas y que tenían mayores valores de TA, desarrollaron EA. - El tratamiento antihipertensivo tenía un factor protector ante el desarrollo de EA, ya que desarrollaban la enfermedad, las mujeres que no habían realizado una correcta adherencia terapéutica o el fármaco no fue eficaz.

Semplicini 2011 (63)	Valorar si realizar un buen o mal control de la TA tiene diferentes efectos tanto a nivel somático como a nivel neuropsicológico.	<p>N= 60</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensos - Sexo: ambos - Media edad: 57, 5 ± 7. - País: Padua, Italia - Lugar: personas de la comunidad 	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensos con edades entre 50 y 65 años. <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con historia clínica de ACV, una puntuación <25 en el test Mini-Mental, epilépticos, con insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria o insuficiencia renal, estenosis de la carótida, tratamiento con clonidina, alfa-metildopa o fármacos psicotrópicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de 10 años de evolución. - Controles clínicos en los que se valoró la TA de forma ambulatoria durante 24h, ECO-Dopplers, resonancias magnéticas (RM) y, también se midió la velocidad de la onda de pulso. - Realizaron el examen Mini-mental, se valoró la memoria de trabajo y la memoria a corto y largo plazo y, la capacidad de atención de los participantes. 	<p>Se observó:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tras finalizar el seguimiento, el 65% de la muestra sufría EA. - Los fármacos antihipertensivos de tipo IECA y BRA protegen ante el daño cerebrovascular disminuyendo las alteraciones de los vasos pequeños y mejorando la hipoperfusión cerebral. - Un buen control de la HTA mejoró las funciones ejecutivas y la atención en pacientes medicados.
Mira 2017 (64)	Examinar la asociación entre la demencia y la TA medida a través de un seguimiento de 27 años.	<p>N= 24.638</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sexo: ambos - Media edad: 52 años. - País: Noruega - Lugar: personas de la 	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Residentes del condado de Nord-Trøndelag de entre 45 y 65 años. <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades graves. - Ausencia de documentación - No firma de consentimientos informados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de 27 años (1984-2011). - Se realizaron exámenes clínicos y test cognitivos a los participantes en los centros de AP. - Cuando los participantes se hicieron más mayores, 9 enfermeras realizaron los exámenes clínicos del seguimiento en 32 residencias del condado, además de entrevistas a 	<p>Se observó:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En personas <60 años, una elevada TAS y presión de pulso (PP) se asoció con eventuales diagnósticos de EA en participantes que tomaron medicación antihipertensiva. - En cambio, en personas >60 años la TAS se asoció inversamente con un diagnóstico de EA.

		comunidad y AP		los pacientes, cuidadores y familiares.	
Taylor 2013 (65)	Investigar las asociaciones a largo plazo entre la HTA y la EA 20 años después.	<p>N= 1484</p> <ul style="list-style-type: none"> - Población multiétnica - Sexo: ambos. - Media edad: 53,5 . - País: Reino Unido - Lugar: personas de la comunidad y AP. 	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Residentes de los barrios de Brent y Southall de Londres entre 1988 y 1991. - Presentes en las listas de AP y de la fuerza laboral industrial. <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Personas con cáncer, insuficiencia Renal, discapacidad grave o trastornos psiquiátricos graves. - Personas que no firmaron el consentimiento informado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de 20 años (1991-2011). - Se realizaron evaluaciones cardiovasculares integrales al inicio del estudio, incluyendo mediciones de la TA en reposo y la TA ambulatoria. - Evaluaciones neurológicas. - Asistencia a domicilio para realizar las evaluaciones para quien no pudiera desplazarse a la clínica. 	<p>Se observó:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Una asociación de diagnósticos de EA en pacientes con niveles elevados de TAD y TAM en la mediana edad, además del uso de fármacos antihipertensivos y niveles altos de PAD nocturna en los participantes con medición ambulatoria de la presión arterial (MAPA). - No se observaron diferencias entre los grupos étnicos.

Rodrigue 2013 (66)	Examinar el impacto individual y combinado de genética y los FR que supone la HTA para el desarrollo de la EA	<p>N= 108</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cognitiva-mente sanos - Sexo: ambos - Media edad: 55 ± 10 años - Lugar: personas de la comunidad 	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hablantes nativos de inglés. - Alto nivel educativo. <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tener un trastorno neurológico o psiquiátrico. - Sufrir pérdidas de consciencia. - Abuso de alcohol y drogas. - Participantes que no firmaron el consentimiento informado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento durante 8 años. - Los participantes se sometieron a exámenes cognitivos y neuropsicológicos. - Se les realizaron RM cerebrales y tomografías por emisión de positrones (PET) que generaban imágenes de amiloide. - Se recogieron analíticas sanguíneas (AS) para determinar los genotipos ApoE de cada sujeto, se midió la TA dos veces en cada visita. 	<p>Se observó:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La HTA potencia el genotipo ApoE 4 (FR genético para la EA) aumentando la deposición de amiloide en adultos de mediana edad cognitivamente sanos y duplicando el riesgo de desarrollar EA, siendo este riesgo aún mayor en hipertensos no controlados con medicación. - Un aumento de la PP también predice un aumento de la carga amiloide cortical.
Shah 2012 (67)	Investigar la asociación conjunta de TA y los niveles de péptidos β-amiloide en la mitad de la vida, con el riesgo de EA y DV a finales de la vida.	<p>N= 667</p> <ul style="list-style-type: none"> - Población: japoneses-americanos - Sexo: hombres - Media edad: 55 ± 10 años - País: EEUU - Lugar: personas de la comunidad 	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nacidos entre 1900-1919. - Residentes de Oahu, Hawái en el año 1965-1968. <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Personas que no firmaron el consentimiento informado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento durante 35 años (1965-2000). - Se realizaron exámenes clínicos y mediciones de TA. - A partir del año 1991-1993 se realizaron test de función cognitiva. - Se realizaron autopsias de los participantes fallecidos para analizar la neuropatología del cerebro. 	<p>Se observó:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La TAD elevada produce una mayor deposición de β-amiloide en el cerebro que facilita el desarrollo de EA tardía. - La HTA en la mediana edad aumenta el riesgo de EA en la vejez ya que el daño en los pequeños vasos cerebrales empieza de forma temprana, perjudicando la eliminación de β-amiloide del cerebro.

Muller 2012 (68)	Examinar la asociación entre la HTA y los fármacos antihipertensivos con el cambio en el flujo sanguíneo parenquimatoso y su relación con la EA.	<p>N= 575</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con enfermedad aterosclerótica. - Sexo: ambos. - Media edad: 55 ± 10 años. - País: Utrecht, Países Bajos. - Lugar: personas de la comunidad y centros de AP. 	<p>CI:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes derivados al Centro Médico de Utrecht. - Pacientes con enfermedad coronaria, ECV, enfermedad arterial periférica o con un aneurisma de la aorta abdominal. <p>CE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Participantes que no firmaron el consentimiento informado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de 4 años (2006-2009). - Se sometió a los pacientes a RM del cerebro, un examen físico (control TAS, TAD, TAM y PP), ecografía de las arterias carótidas y toma de muestras de sangre. - Se recogieron cuestionarios cognitivos, el historial médico, los FRCV y el uso de fármacos antihipertensivos de cada participante. 	<p>Se observó:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La HTA produce una disminución del flujo FSC, que disminuye mucho más con la HTA no tratada y un mal control de esta. - El tratamiento con BRA puede producir una menor disminución del FSC que otros fármacos antihipertensivos. - Un aumento de la PP no conlleva una disminución del FSC. - La HTA puede inducir hipoperfusión cerebral y desregulación vascular por acumulación de péptido β -amiloide en el cerebro favoreciendo el desarrollo de EA.
------------------------	--	--	--	---	---

La edad media de las muestras estudiadas en los estudios incluidos en la revisión es de 53,8 años. Estos estudios se llevaron a cabo a través de personas de la comunidad (62–68) y, además, captaban a los participantes en centros de AP (64,65,68). En algunos casos, si el participante no podía desplazarse hasta el lugar donde se realizaban los exámenes clínicos, los investigadores se trasladaban a su domicilio (63) o las enfermeras a las residencias sociosanitarias, una vez la muestra envejeció para poder seguir realizando el seguimiento (64). En general, todos los estudios se basaron en una muestra formada por participantes de ambos sexos (63–66,68), exceptuando un estudio que se basó en mujeres de mediana edad (62) y otro únicamente en hombres (67). Además, un estudio resaltó la variedad multiétnica de su muestra debido a la presencia de participantes europeos, asiáticos y africanos (65).

El seguimiento de los estudios incluidos en la revisión duró una media de 20 ± 17 años, siendo el más largo de 37 años (62), y el más corto de 4 años de duración (68). En todos los estudios se realizan exámenes clínicos en los que se recogen los valores de TA, frecuencia cardíaca, se realizan varias AS y test neuropsiquiátricos, además de valorar los FRCV de todos los participantes, y en los hipertensos, si toman o no antihipertensivos y de qué tipo son (62–68). Además de estas actividades, en un estudio se midió la TA de forma ambulatoria durante 24h, la velocidad de la onda de pulso y se realizaron Ecografías Doppler y RM (63). En otro trabajo se realizaron también RM, PET (generándose imágenes de amiloide) y AS para determinar los genotipos de ApoE de cada sujeto (66). Hubo un estudio que recogió la información de las autopsias de los participantes fallecidos para analizar la neuropatología del cerebro (67). Y por último, un artículo estudió los datos de TAM, PP y realizó ecografías de las carótidas (68).

Para medir el desarrollo del deterioro cognitivo y diagnosticar la EA, los autores de tres estudios (63,66,68) utilizaron el Test Cognitivo Mini-Mental de lobo, en otro estudio (65) se utilizó la herramienta CSID (Instrumento de cribado comunitario de la demencia), y, en cambio, la herramienta DSM la utilizaron en dos ocasiones (62,64). Los autores de un último estudio (67) utilizaron, además del DSM, la herramienta de NINCDS/ADRDA (Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados).

6.4. Resultados de los estudios incluidos en la revisión

En un estudio (62) en el que se realizó un seguimiento a mujeres durante 37 años, sostuvieron que las participantes hipertensas que no habían sido tratadas con fármacos antihipertensivos desarrollaron EA, aunque estas, tuvieran cifras menores de HTA que las hipertensas controladas con tratamiento antihipertensivo. Entre las mujeres que seguían tratamiento farmacológico, desarrollaron la enfermedad quienes no llevaron a cabo un adecuado cumplimiento, por lo que los fármacos no fueron suficientemente eficaces. De esta forma se observó que el tratamiento antihipertensivo tiene un factor protector para el desarrollo de la EA (62).

Mira et al. (64), diseñó un estudio que analizó durante 27 años la TA de los participantes y la relacionó con la función cognitiva. Al finalizar el seguimiento, obtuvo que en personas menores de 60 años, una elevada TAS y PP (una medida de la rigidez arterial) se asociaron con eventuales diagnósticos de EA. En cambio, en los participantes mayores de 60 años, la TAS se asoció como un factor protector para desarrollar EA (64).

Estos resultados coinciden con el estudio de Semplicini et al. (63), en el que se observó EA en un 65% de la muestra al final del seguimiento en pacientes de mediana edad hipertensos. Además, los autores de este estudio vieron que, en los participantes que realizaron un buen control de la HTA mediante el cumplimiento de las pautas farmacológicas, mejoró la capacidad de las funciones ejecutivas y la atención. En este estudio, observaron también la mayor eficacia del tratamiento antihipertensivo a largo plazo, en comparación con los tratamientos a corto plazo, debido a los ajustes graduales de la dosis, la selección de los fármacos más apropiados de forma individualizada y la mejora de la adherencia terapéutica (63). Como FR para desarrollar EA, se encontraron los valores aumentados de TAD y TAM o, una TAD nocturna elevada en participantes portadores de MAPA, sin encontrar diferencias entre los diferentes grupos étnicos que formaban la muestra (65).

En los estudios realizados por Rodrigue et al. (66) y Shah et al. (67), también relacionaron un riesgo mayor de EA en hipertensos no controlados debido a la mayor deposición de β -amiloide cortical en los vasos cerebrales, además de verse la acción potenciadora que tiene la HTA sobre el alelo ApoE 4 (FR por excelencia de la EA) pudiendo llegar a producirse la enfermedad en adultos y ancianos cognitivamente sanos (66).

Además de la mayor deposición de β -amiloide en el cerebro en pacientes con HTA, esta ECV crónica también produce daño en los pequeños vasos cerebrales dificultando la eliminación funcional de β -amiloide en el cerebro (67). A su vez, según el estudio realizado por Muller et al. (68) se observó que, esta deposición acelerada de β -amiloide debida a la acción de la HTA sobre los vasos cerebrales, supone una disminución del FSC, que disminuye incluso más con una HTA no tratada o mal controlada. De esta forma, la HTA puede inducir a una hipoperfusión cerebral y desregulación vascular por acumulación de péptido β -amiloide favoreciendo el desarrollo de EA (68).

En cuanto al tratamiento antihipertensivo, la evidencia coincide en que dispone de factores protectores frente al desarrollo de la EA debido a sus capacidades para mantener los niveles de TA dentro de unas cifras que no perjudiquen la microvasculatura cerebral. Según los autores Semplicini et al. (63) y Muller et al. (68) que analizaron la relación del tratamiento farmacológico de la HTA con el desarrollo de la EA, coincidieron en que los fármacos antihipertensivos, especialmente, el grupo de los BRA y el grupo de los IECA, protegen del daño cerebrovascular disminuyendo las alteraciones de los vasos pequeños y mejorando la hipoperfusión cerebral, ya que alteran menos el FSC que otros fármacos antihipertensivos.

7. Discusión

En esta revisión sistematizada se han identificado y sintetizado los principales efectos de la HTA en personas adultas de mediana edad sobre el desarrollo de la EA. La estrategia de búsqueda permitió encontrar diferentes tipos de estudios, que valoraban diferentes variables, pero que obtuvieron resultados similares. En la revisión se incluyeron estudios de cohorte prospectivos de la población, que son el tipo de estudios más prevalentes sobre este tema en particular, aunque también lo abordan algunos ensayos clínicos y revisiones bibliográficas de la literatura.

Los artículos científicos analizados en esta revisión han coincidido en que la HTA en la mediana edad supone un riesgo para desarrollar EA a largo plazo debido a que se produce un deterioro progresivo de los vasos cerebrales de forma crónica y desde una edad temprana (62–68). Además, la HTA produce una mayor deposición de β -amiloide en el cerebro que lleva a hipoperfusión cerebral y, a su vez, potencia el alelo ApoE 4 en personas con riesgo genético (66–68). También se ha observado que los pacientes que presentaban la HTA controlada con fármacos tenían menor riesgo de sufrir EA que los que no llevaban un control adecuado (66–68).

Existen otros estudios que apoyan esta evidencia. En el año 2017 se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado para evaluar el efecto de los fármacos IECA sobre el sistema nervioso central y su influencia en los biomarcadores de la EA, de manera que dividieron la muestra de estudio en tres subgrupos. A un grupo se les dio el placebo, a otro grupo se le trató con un fármaco antihipertensivo de dosis bajas y, al tercer grupo, se le administró un fármaco antihipertensivo de dosis más altas. Como resultados se obtuvo que los grupos medicados con el antihipertensivo tipo ARA II Telmisartán, tanto a dosis bajas como altas, en comparación con el grupo placebo, obtuvieron efectos beneficiosos sobre el sistema renina angiotensina (SRA) del cerebro, aumentando el FSC y disminuyendo los marcadores inflamatorios (69). Es decir, los antihipertensivos ARA II también tienen un efecto beneficioso a nivel cerebral protegiendo del daño cerebrovascular igual que los IECA y los BRA, como se ha mencionado anteriormente (63,68).

La existencia de beneficios según la duración del tratamiento antihipertensivo se analizó en el estudio Rotterdam (70) sobre trastornos asociados a la edad, que realizó un seguimiento a residentes de Ommoord, un distrito de Rotterdam. Observando a los participantes hipertensos a lo largo de 15 años, los investigadores concluyeron que el uso de antihipertensivos se asoció con un riesgo reducido de toda demencia, además de existir una relación evidente con la duración de este tratamiento, reduciéndose el riesgo de desarrollar EA en un 5-8% por cada año de uso en personas menores de 75 años. En consecuencia, la mayor reducción de riesgo se observó con el uso de fármacos antihipertensivos a largo plazo. Este tratamiento a largo plazo estudiado, tuvo una duración media de 5,3 años y, cabe destacar que no se encontraron diferencias entre los distintos tipos de fármacos, siendo más fuerte el factor protector para desarrollar EA en los participantes portadores de un alelo ApoE 4. En cambio, el uso a corto plazo de fármacos antihipertensivos con una duración media del tratamiento de 1,2 años, no se asoció con un riesgo menor de sufrir EA (70).

El estudio Maastricht Aging Study (MAAS) (71) coincide con los resultados del artículo de Mira et al. (64) en el que se observó que la HTA en adultos menores de 65 años produjo una alteración más rápida de la memoria, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento de la información durante el seguimiento, mientras que en adultos mayores de 65 años, la HTA no disminuyó la memoria ni la función ejecutiva. El declive producido por la HTA en pacientes controlados con medicación se vio afectado en menor medida en el desarrollo de las funciones ejecutivas, mientras que, en los pacientes que no seguían tratamiento farmacológico o realizaban un mal control de este, se produjo una disminución muy rápida en la capacidad de la memoria, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. El estudio MAAS (71) apoya que, este deterioro de la memoria va empeorando a medida que el tiempo de la exposición de la HTA aumenta, suponiendo finalmente un riesgo muy elevado de desarrollar EA. Este hecho concuerda con los hallazgos de que existen más lesiones de materia blanca en el cerebro de personas con HTA mal controlada en comparación con los adultos sanos sin presencia de HTA (71).

8. Limitaciones de los estudios

Los investigadores que llevaron a cabo los artículos científicos incluidos en esta revisión encontraron ciertas limitaciones a la hora de analizar los resultados obtenidos en sus estudios.

Los autores de dos estudios reconocieron que habían medido la TA únicamente una vez (62) o dos (68) a los participantes en cada examen clínico, en lugar de medirla de forma correcta mediante tres mediciones y realizando la media de las dos últimas, sin valorar la posibilidad de que hubiese una variación en los valores de milímetros de mercurio (mmHg). En tres estudios, reconocieron el tamaño pequeño de su muestra (67), ya sea en determinados subgrupos concretos como la muestra de participantes tratados con antihipertensivos (62) o por el abandono de algunos participantes que no pudieron ser reevaluados (63).

En los cuestionarios que se llevaron a cabo al inicio de los seguimientos de los estudios sobre antecedentes personales, dos estudios (62,68) no preguntaron cuánto tiempo llevaban los participantes tomando fármacos antihipertensivos y cuándo se diagnosticó la HTA. Además, estos dos estudios, junto a un tercero, seleccionaron su muestra a partir de otros análisis previos de la comunidad, de manera que los participantes que presentaban al inicio del seguimiento mayores cifras de TA, tenían edades mayores y murieron antes de completar el estudio (62,64,68).

Dos estudios evaluaron únicamente hombres (67) y, en otro, exclusivamente a mujeres (62), sin poder comparar las posibles diferencias entre sexos. Un estudio observó que solo el 24% de la muestra presentaba el alelo ApoE 4, el cual supone un riesgo genético para el desarrollo de EA (66).

9. Conclusiones

- La HTA en adultos de mediana edad supone un FR para desarrollar EA en la edad avanzada debido a que se produce un aumento de la deposición de proteína β -amiloide y ovillos neurofibrilares en los vasos sanguíneos cerebrales. Esta deposición anormal produce hipoperfusión cerebral y daña los vasos sanguíneos cerebrales deteriorando la barrera hematoencefálica y la función glial de forma temprana y crónica, además de potenciar el alelo ApoE 4, un FR genético para el desarrollo de EA.
- Los fármacos antihipertensivos suponen un factor protector frente al desarrollo de la EA gracias a su capacidad para mantener las cifras de TA entre unos valores que no perjudiquen la microvasculatura cerebral.
- Un buen control y adherencia al tratamiento de la HTA reduce el riesgo de sufrir EA, a diferencia de la HTA no tratada o mal controlada con las cuales aumenta el riesgo debido a la deposición acelerada de β -amiloide y una mayor disminución del FSC.

10. Implicaciones sanitarias

Actualmente el aumento del envejecimiento poblacional que caracteriza la sociedad está provocando un incremento en la incidencia de nuevos casos de EA año tras año. Este hecho supone un reto importante para el sistema sanitario.

Teniendo en cuenta que la EA no tiene cura, sino que solo se puede abordar una vez diagnosticada mediante fármacos que retrasan el progreso de la enfermedad, los servicios sanitarios deben enfocar su abordaje en prevenir los FR que puedan desencadenar la enfermedad.

Según los resultados obtenidos en esta revisión sistematizada, uno de los FR para desarrollar EA es la presencia de HTA mal controlada en la población de mediana edad. Por este motivo, una de las implicaciones sanitarias sería la creación de programas comunitarios educativos mediante los cuales, los pacientes fueran conscientes de las consecuencias negativas que supone un mal control de la HTA, tanto para su salud física como mental, incluso desde edades tempranas. De esta forma, los profesionales de salud de enfermería informarían a sus pacientes sobre este hecho y les ayudarían a llevar un buen control de la HTA, mejorándose la adherencia terapéutica a los tratamientos antihipertensivos y llegándose a prevenir nuevos casos de EA.

En este sentido, se considera importante la realización de futuras investigaciones con un mayor seguimiento que aborden los diferentes tipos de fármacos antihipertensivos y el beneficio de cada uno de ellos como factores protectores ante la EA.

11. Bibliografía

1. González M, Marín A, Mateos A, Sánchez R. Guía de buena práctica clínica en Alzheimer y otras demencias. Organización médica colegial de España (O.M.C.). 2010. 1-166 p.
2. Organización Mundial de la Salud. OMS. Dementia: A Public Health Priority. *Alzheimer's Dis Int*. 2015;1–4.
3. Custodio N, Herrera E, Lira D, Montesinos R, Linares J, Bendejú L, et al. Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia? *An Fac med*. 2012;73(4)(3):321–30.
4. López J, Agüera LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*. 2015;5(1):2015.
5. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time-current evidence. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(6):327–39.
6. Molero M, Gázquez J, Pérez M del C, Simón M, Martos Á, Barragán A. Promoción de la atención integral en la enfermedad de Alzheimer. In: *Salud, alimentación y sexualidad en el ciclo vital*. 2018. p. 77–80.
7. Apostolova LG, Hwang KS, Kohannim O, Avila D, Elashoff D, Jack CR, et al. ApoE4 effects on automated diagnostic classifiers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin*. The Authors; 2014;4:461–72.
8. López O. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Arch Med Interna*. 2015;37(1):61–7.
9. Olazarán J, Agüera L, Muñiz R. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: Prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2012;55(10):598–608.
10. Andrieu S, Coley N, Lovestone S, Aisen PS, Vellas B. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: Lessons learned from clinical trials and future directions.

Lancet Neurol. Elsevier Ltd; 2015;14(9):926–44.

11. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: Systematic review. *Br J Psychiatry*. 2013;203(4):255–64.
12. Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology*. Elsevier Ltd; 2013;76:27–50.
13. Bermejo F, Llamas S, Villarejo A. Prevención de la enfermedad de Alzheimer: un camino a seguir. *Rev Clin Española*. Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI); 2016;216(9):495–503.
14. Yaffe K, Vittinghoff E, Pletcher MJ, Hoang TD, Launer LJ, Whitmer R, et al. Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function. *AHA J*. 2014;129(15):1560–7.
15. Echemendía B. Definiciones acerca del riesgo y sus implicaciones. *Rev Cuba Hig y Epidemiol*. 2011;49(3):470–81.
16. Bosch RI, Zayas T, Hernández E. Algunos determinantes sociales y su impacto en las demencias. *Rev Cuba Salud Pública*. 2017;43(3):1–12.
17. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*. 1996;46(3):641 LP-650.
18. Van Duijn CM, Hofman A. Risk Factors for Alzheimer's Disease: The EURODEM Collaborative Re-Analysis of Case-Control Studies. *Neuroepidemiology*. 1992;11:106–13.
19. Clarimón J, Setó N. Genética en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2010;50(6):360–4.
20. Teruel BM, Rodríguez JLL, McKeigue P, Mesa TC, Fuentes E, Cepero A V., et al. Interactions between genetic admixture, ethnic identity, APOE genotype and dementia prevalence in an admixed Cuban sample; a cross-sectional population survey and nested case-control study. *BMC Med Genet*. BioMed Central Ltd; 2011;12(1):43.

21. Organización Mundial de la Salud. La exposición a riesgos ambientales provoca casi una cuarta parte de las enfermedades [Internet]. 2006. Available from: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr32/es/>
22. Campdelacreu J. Enfermedad de Alzheimer y factores de riesgo ambientales. *Rev Cubana Enferm.* 2017;33(1).
23. Zekry D, Herrmann FR, Grandjean R, Meynet MP, Michel JP, Gold G, et al. Demented versus non-demented very old inpatients: The same comorbidities but poorer functional and nutritional status. *Age Ageing.* 2008;37(1):83–9.
24. Soto ME, Secher M, Gillette-Guyonnet S, Van Kan GA, Andrieu S, Nourhashemi F, et al. Weight loss and rapid cognitive decline in community-dwelling patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2012;28(3):647–54.
25. Guerin O, Soto M, Brocker P, Robert P, Benoit M, Vellas B. Nutritional status assessment during Alzheimer's disease: results after one year (the REAL French Study Group). *J Nutr Heal Aging.* 2005;2:81–4.
26. León MP, Alcolea E. Estado nutricional en personas mayores y su influencia sobre el deterioro cognitivo y la demencia. *Rev Neurol.* 2016;6(3):99–109.
27. Gardener S, Gu Y, Rainey-Smith SR, Keogh JB, Clifton PM, Mathieson SL, et al. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population. *Transl Psychiatry.* 2012;2(June).
28. Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennickent S. Dieta mediterránea y enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Chil.* 2017;145(Figura 1):501–7.
29. Arizaga R, Barreto D, Bavec C, Berríos W, Cristalli D, Colli L, et al. Diet and prevention in Alzheimer's disease. *Neurol Argentina. Sociedad Neurológica Argentina;* 2018;10(1):44–60.
30. Contreras MS, Gómez GAM, Ortiz LHG. Deterioro cognitivo, nivel educativo y ocupación en una población de una clínica de memoria. *Rev Colomb Psiquiatr. Asociación Colombiana de Psiquiatría;* 2014;39(2):347–61.
31. Lobos J, Brotons C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria:

- evaluación e intervención. *Aten Primaria*. 2011;43(12):668–77.
32. Regalado PJ, Azpiazu P, Sánchez ML, Almenar C. Factores de riesgo cardiovascular y enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(2):98–105.
 33. Gil M, Estades P, Laínez P, Tejedo E, Monroy N, Siquier A. Valores de tensión arterial en población laboral del área mediterránea española. Relación con sectores laborales y otras variables socio demográficas. *Med Balear*. 2016;31(3):18–24.
 34. Instituto Catalán de la Salud. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya. Guías de práctica clínica: Hipertensión Arterial. 2012;109.
 35. Organización Mundial de la Salud. OMS. Información general sobre la hipertension en el mundo. 2013;1–39.
 36. Prieto MA, Bordiu E, Franch J, Gaztambide S, Catala M, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:572–8.
 37. Tobar M, Rodríguez LM, Astudillo I, Vizcaino H, Ayala M, Carvajal V. Prevalencia y factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares: Hipertensión arterial. *Rev Dominio las ciencias*. 2018;6(3):37.
 38. Ramón J. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. *Rev Med Clin Condes*. 2018;29(1):61–8.
 39. Sosa JM. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial. *An la Fac Med*. 2017;71(4):241.
 40. Olde RHG, Frenkel W, Van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, Van den Born B-JH. Effects of Thiazide-Type and Thiazide-Like Diuretics on Cardiovascular Events and Mortality. *Hypertension*. 2015;65(5):1033–40.
 41. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: Systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*. 2012;59(6):1110–7.
 42. Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brørs O, Madsen S, Njølstad I, Norheim OF, et al.

- Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and multiple treatments meta-analysis. *BMC Med.* BioMed Central Ltd; 2012;10(1):33.
43. INFAC. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial. *Osakidetza*. 2015;23(5).
 44. Bragulat E, Antonio MT. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. *Inst Investig Biomédicas August Pi i Sunyer Univ Barcelona*. 2010;215–21.
 45. Alfonso J, Salabert I, Alfonso I, Morales M, García D, Acosta A. La hipertensión arterial: un problema de salud internacional. *Rev Médica Electrónica*. 2017;39(4):987–94.
 46. Kivipelto M, Helkala E, Laakso M, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2002;322(7300):1447–51.
 47. Brown BM, Peiffer JJ, Taddei K, Lui JK, Laws SM, Gupta VB, et al. Physical activity and amyloid- β plasma and brain levels: Results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing. *Mol Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2013;18(8):875–81.
 48. Vemuri P, Lesnick T, Przybelski S, Knopman D, Roberts R, Lowe V, et al. Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. *Ann Neurol*. 2012;72(5):730–8.
 49. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Machulda M, Lowe VJ, et al. Effect of intellectual enrichment on AD biomarker trajectories: Longitudinal imaging study. *Neurology*. 2016;86(12):1128–35.
 50. Marfany A, Sierra C, Camafort M, Doménech M, Coca A. High blood pressure, Alzheimer disease and antihypertensive treatment. *Panminerva Med*. 2018;60(1):8–16.
 51. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blackera D. The

- association between blood pressure and incident alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2011;22(5):646–59.
52. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):487–99.
 53. Kennelly S, Collins O. Walking the cognitive “minefield” between high and low blood pressure. *J Alzheimer’s Dis*. 2012;32(3):609–21.
 54. Gorelick P, Scuteri A, Black S, DeCarli C, Greenberg SM, Ladecola C, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Natl Institutes Heal*. 2013;42(9):2672–713.
 55. Walters MJ, Sterling J, Quinn C, Ganzer C, Osorio RS, Andrews RD, et al. Associations of lifestyle and vascular risk factors with Alzheimer’s brain biomarker changes during middle age: A 3-year longitudinal study in the broader New York City area. *BMJ Open*. 2018;8(11):1–10.
 56. Rubio S. La pregunta de investigación: el pilar de la excelencia de la enfermería basada en la evidencia. *Enferm Cardiol*. 2013;(58–59):23–6.
 57. Sánchez J. Cómo realizar una revisión sistemática y un meta-análisis. *Dialnet*. 2010;38:53–63.
 58. Hospital Italiano de Buenos Aires. Departamento de Docencia e Investigación. Guia breve para el uso de PubMed. 2009;39–56.
 59. Fundación española para la ciencia y la tecnología. Funcionalidades avanzadas en Scopus. *Minist Econ y Compet Fund española la Cienc y la Tecnol*. 2015;1–58.
 60. Cenery N. An Introduction to Using CINAHL. *Napa Val Colleage*. 2008;1–11.
 61. Gisbert JP, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis? *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27(3):129–49.
 62. Joas E, Bäckman K, Gustafson D, Östling S, Waern M, Guo X, et al. Blood pressure trajectories from midlife to late life in relation to dementia in women followed for 37 years. *AHA J*. 2012;59(4):796–801.

63. Semplicini A, Inverso G, Realdi A, MacChini L, Maraffon M, Puato M, et al. Blood pressure control has distinct effects on executive function, attention, memory and markers of cerebrovascular damage. *J Hum Hypertens*. Nature Publishing Group; 2011;25(2):80–7.
64. Mira J, Tambs K, Saltvedt I, Sund E, Holmen J. Association between blood pressure and Alzheimer disease measured up to 27 years prior to diagnosis: the HUNT Study. *Alzheimer's Res Ther*. Alzheimer's Research & Therapy; 2017;9(1):1–12.
65. Taylor C, Tillin T, Chaturvedi N, Dewey M, Ferri CP, Hughes A, et al. Midlife hypertensive status and cognitive function 20 years later: The Southall and Brent revisited study. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(9):1489–98.
66. Rodrigue K, Rieck J, Kennedy K, Devous M, Diaz-Arrastia R. Risk Factors for β -Amyloid Deposition in Healthy Aging: Vascular and Genetic Effects. *Natl Institutes Heal*. 2012;30(3):381–92.
67. Shah N, Vidal J, Masaki K, Petrovitch H, Ross W, Tilley C. Midlife blood pressure, plasma β amyloid and the risk for Alzheimer's disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Natl Institutes Heal*. 2012;6(11):1249–54.
68. Muller M, Van Der Graaf Y, Visseren FL, Mali WPTM, Geerlings MI. Hypertension and longitudinal changes in cerebral blood flow: The SMART-MR study. *Ann Neurol*. 2012;71(6):825–33.
69. Wharton W, Goldstein FC, Tansey MG, Brown AL, Tharwani SD, Verble DD, et al. Rationale and Design of the Mechanistic Potential of Antihypertensives in Preclinical Alzheimer's (HEART) Trial. *J Alzheimer's Dis*. 2017;61(2):815–24.
70. Haag MDM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB, Strieker BHC. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: A prospective cohort study. *Neurology*. 2009;72(20):1727–34.
71. Köhler S, Baars MAE, Spauwen P, Schievink S, Verhey FRJ, Van Boxtel MJP. Temporal Evolution of Cognitive Changes in Incident Hypertension. *Hypertension*. 2013;63(2):245–51.

